

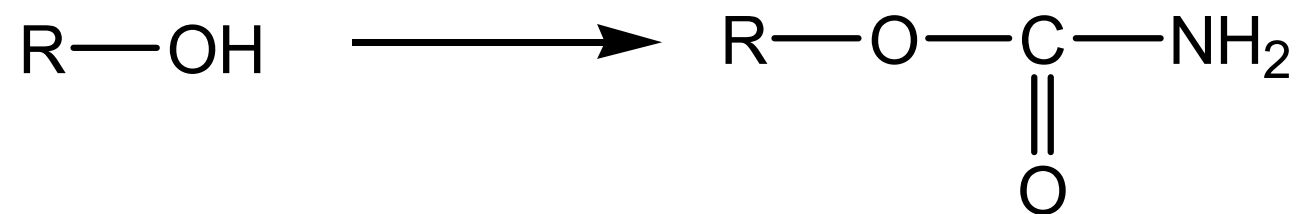
HYPNOTIQUES-
ANTIÉPILEPTIQUES-
TRANQUILISANTS

GENERALITES

- On distingue plusieurs types d'insomnies :
 - - Psychiatriques
 - - Occasionnelle ou aiguë d'origines diverses

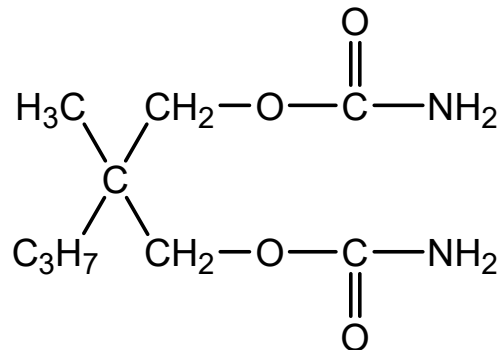
- 
- On classe les produits actuellement utilisés dans cette famille en :
 - Alcools et carbamates,
 - Uréides et analogues structuraux,
 - Benzodiazépines,
 - Dérivés récents.

ALCOOLS ET CARBAMATES



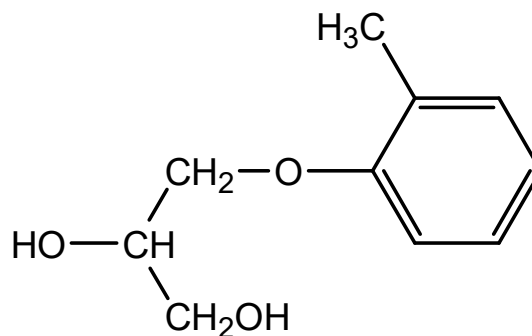
ALCOOLS ET CARBAMATES

- MEPROBAMATE : EQUANIL* cp à 400 mg, inj
- inducteur enzymatique provoquant l'accoutumance et des rebonds à l'arrêt du traitement



ALCOOLS ET CARBAMATES

- MEPHENESINE : DECONTRACTYL* cp et pommade
- + ALGIPAN* pde.

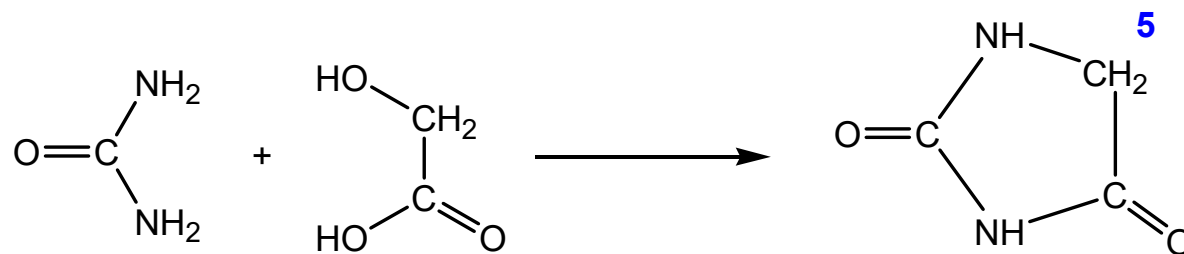


LES UREIDES ET ANALOGUES STRUCTURAUX

- - Les hydantoïnes : cycles pentagonaux, essentiellement anti épileptiques.
- - Les barbituriques: cycles hexagonaux, essentiellement hypnotiques

LES HYDANTOÏNES ET ANALOGUES STRUCTURAUX

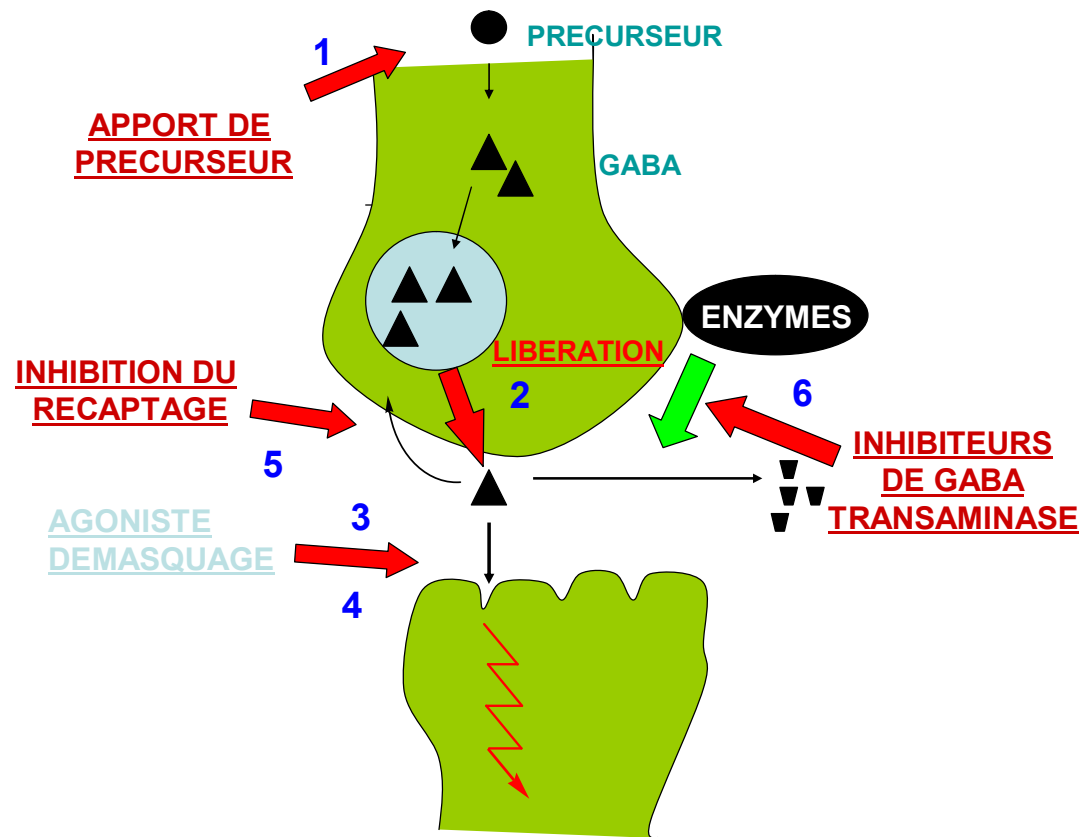
- Le cycle hydantoïne résulte de la condensation de l'urée et de l'acide glycolique



LES HYDANTOÏNES ET ANALOGUES STRUCTURAUX

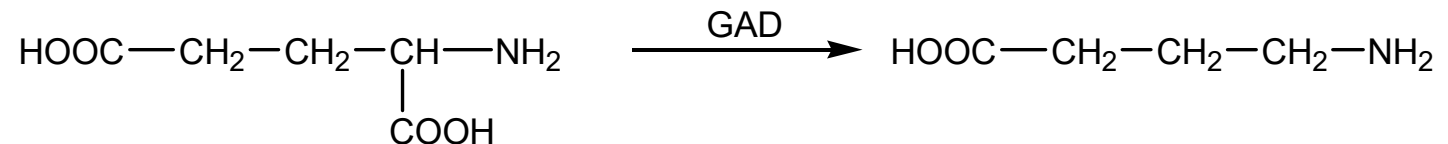
- Épilepsie
- Les crises partielles ou focales
- Les crises généralisées

Antiépileptiques



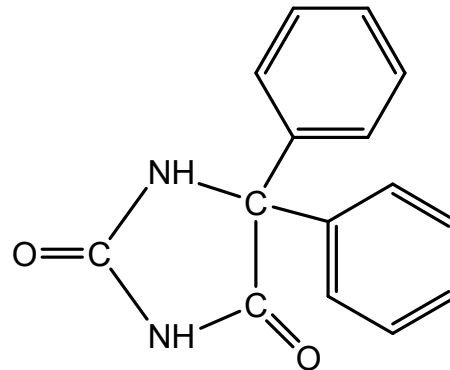
➤ L'épilepsie est liée à une diminution du GABA :
acide γ aminobutyrique, régulateur de
l'excitabilité et de l'activité du cerveau

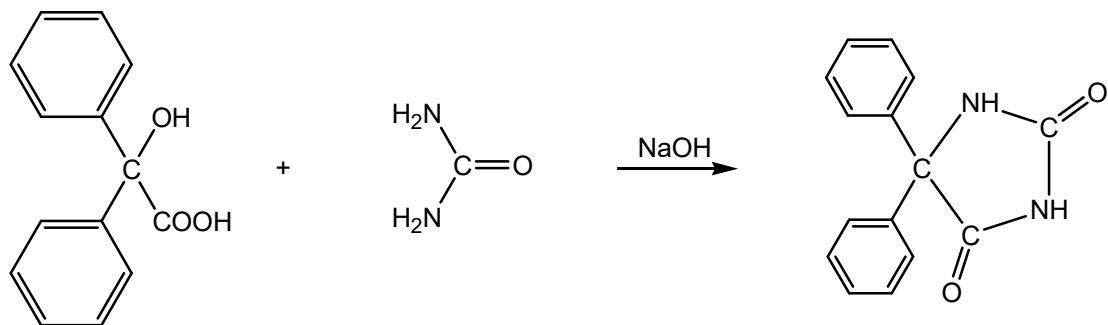
- Apport de précurseurs comme l'acide L glutamique qui conduit au gaba par action de la glutamate décarboxylase.



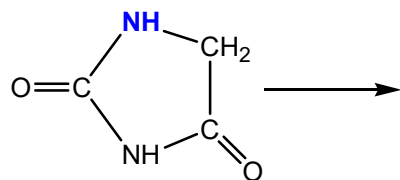
- 
- Pharmacovigilance :
 -
 - La thérapie antiépileptique en série hydantoïne est soupçonnée d'être tératogène.
 -
 - Les inhibiteurs enzymatiques présentent une toxicité hépatique.

➤ PHENYTOÏNE : DIHYDAN*

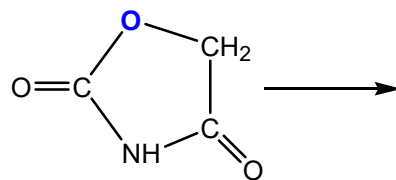




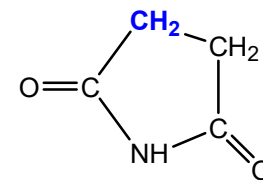
Dérivés, analogues structuraux :



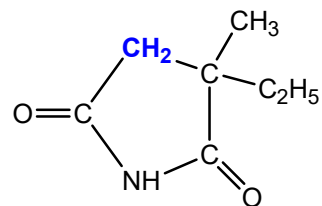
HYDANTOÏNE



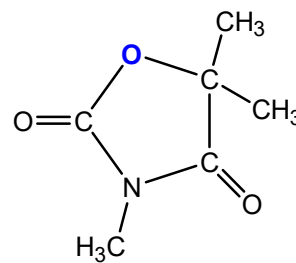
OXAZOLIDINE DIONE



SUCCINIMIDE

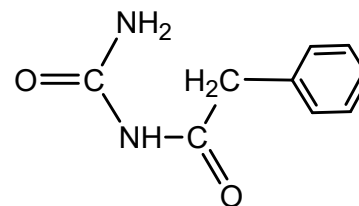
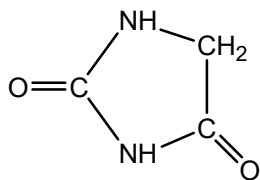


ETHOSUXIMIDE : ZARONTIN*



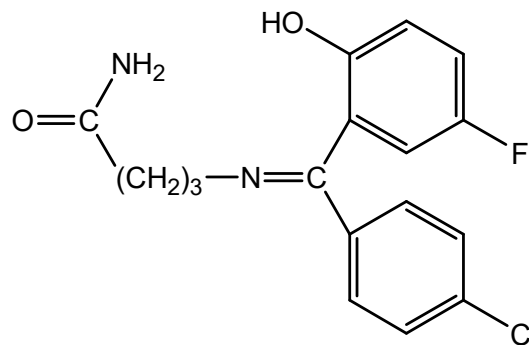
TRIMETHADIONE

➤ Modification du noyau



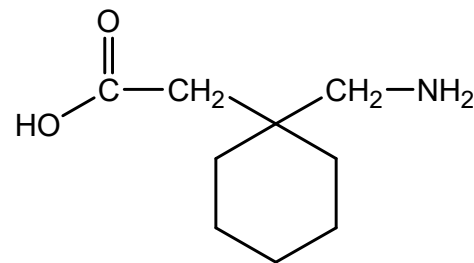
PHENACETAMIDE

➤ PROGABIDE : GABRENE*



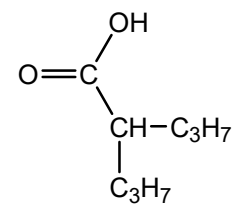
C'est une prodrogue lipophile du GABA

➤ GABAPENTINE : NEURONTIN*

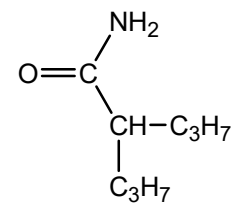


Agoniste du GABA

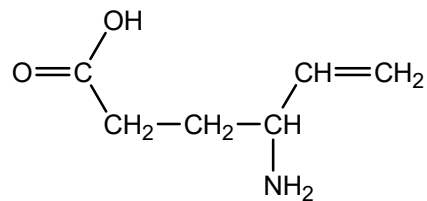
VALPROATE : **DEPAKINE***



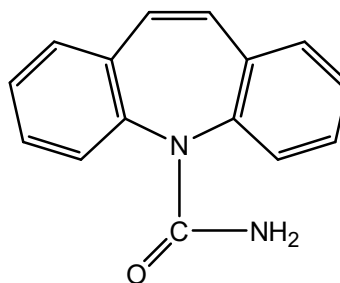
VALPROMIDE : **DEPAMIDE***



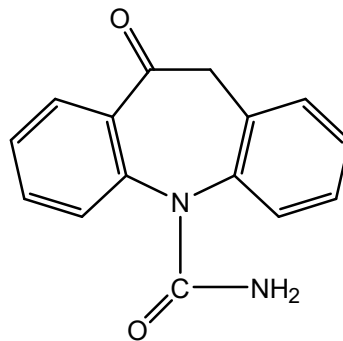
VIGABATRIN : **SABRIL***



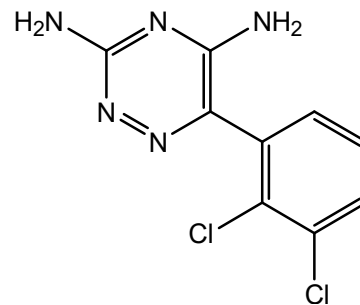
CARBAMAZEPINE : **TEGRETOL***



➤ OXCARBAZEPINE : TRILEPTAL*

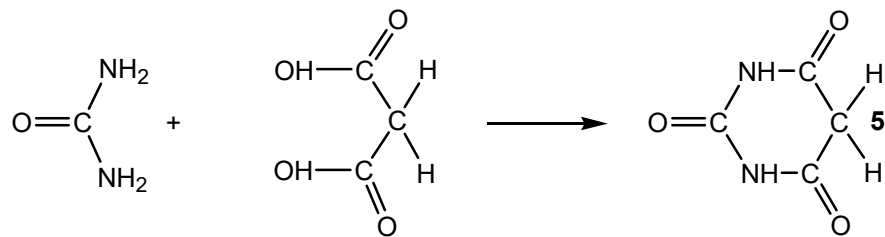


➤ LAMOTRIGINE : LAMICTAL*



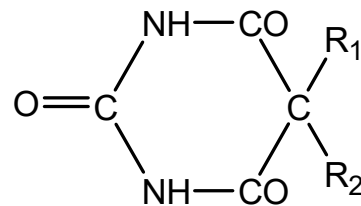
LES BARBITURIQUES :

➤ Structure

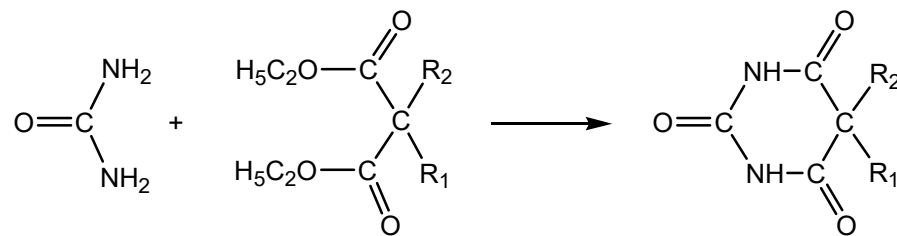


LES BARBITURIQUES :

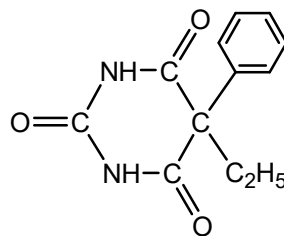
- Structure
- L'acide barbiturique est inactif. Ce sont ses dérivés substitués en 5 qui sont actifs.



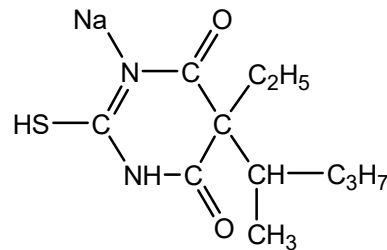
➤ Synthèse



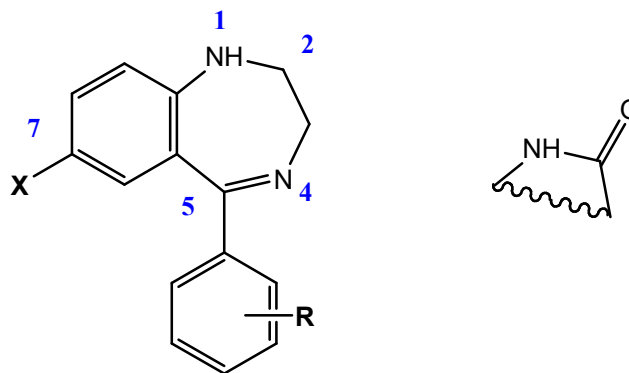
- PHENOBARBITAL : GARDENAL*.
Antiépileptique et anticonvulsivant.
- Par voie orale et injectable.



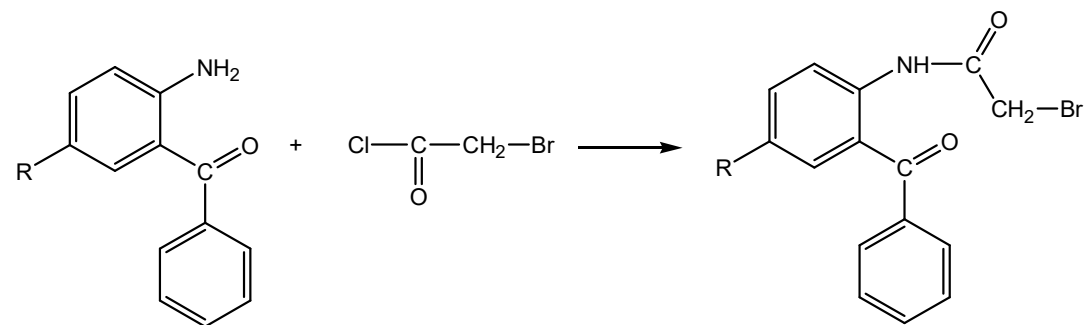
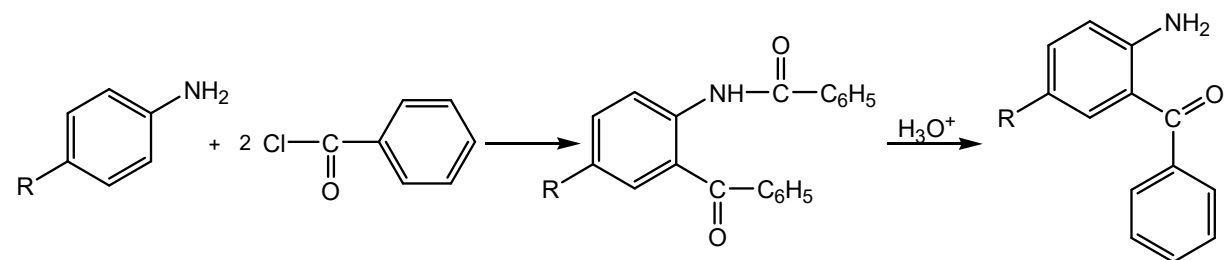
- THIOBARBITAL : NESDONAL*,
THIOPENTAL*
- Anesthésique général, très utilisé par voie IV.

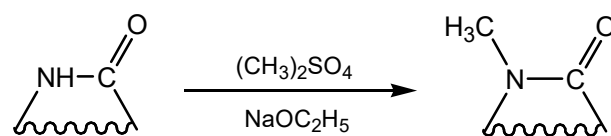
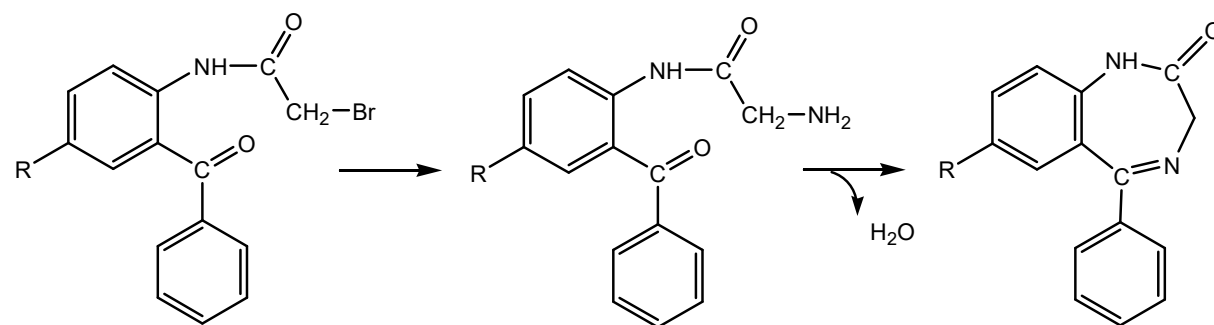


LES BENZODIAZEPINES

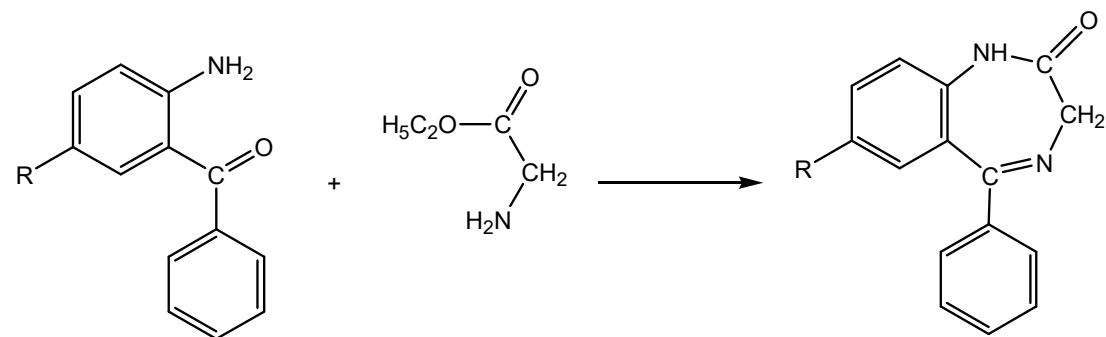


- Le squelette le plus fréquent est le motif benzodiazépine 1-4, substitué en 5 et en 7. La plupart des produits ont un carbonyle en 2





- Il existe une variante industrielle qui fait appel à la condensation de la 2-amino benzophénone avec le glycolate d'éthyle

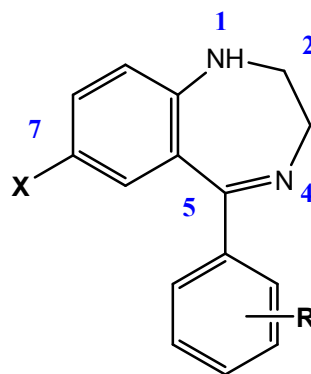


- 
- UTILISATIONS THERAPEUTIQUES
 - Anxiolytique,
 - Hypnotique,
 - Myorelaxante,
 - Anticonvulsivante.

- 
- Ces produits sont largement utilisés en raison de leurs qualités :
 - Ne provoquent généralement que peu d'accoutumance,
 - Ne perturbent que peu les cycles du sommeil d'où un réveil facile,
 - Présentent une large marge thérapeutique.

- 
- Potentialisation des dépresseurs du SNC,
 - Phénomène de sevrage à l'arrêt brusque du traitement avec effet rebond de l'anxiété et de l'insomnie : les benzodiazépines ne doivent être utilisées que pour des traitements de courte durée avec un arrêt progressif.
 - Effet amnésiant très important pour certains produits

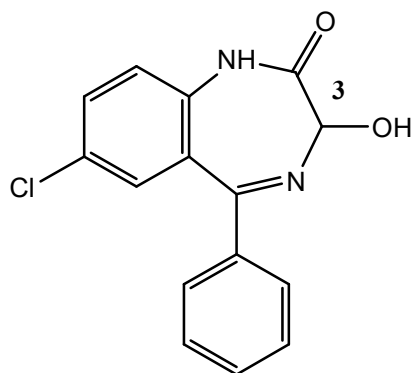
➤ Relations structure activité



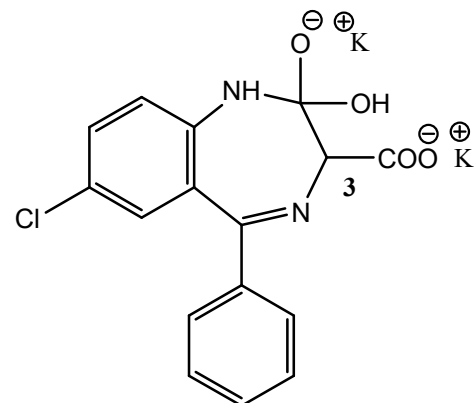
La plupart des produits sont benzodiazépine 1-4, mais il existe analogues des 2-3 et 1-5 ; la majorité sont des lactames en 1-2,

- 
- En position 7, un substituant est nécessaire, de préférence électroattracteur. L'activité varie de la manière suivante :
 -
 - $\text{NO}_2 = \text{CF}_3 > \text{Br} > \text{Cl} > \text{CH}_3 > \text{F} > \text{H}$
 -
 - De la nature du substituant X dépend l'activité :
 - $\text{X} = \text{NO}_2$ dérivés surtout hypnotiques ou antiépileptiques,
 - $\text{X} = \text{halogène}$ dérivés surtout anxiolytiques.
 -
 - En position 5 le cycle peut être partiellement saturé ou remplacé par un isostère.
 - Il peut être substitué en ortho ce qui augmente l'activité surtout quand le substituant est F ou Cl

- 
- La substitution en position 3 concerne les métabolites comme l'OXAZEPAM ou un précurseur comme le CHLORAZEPATE DIPOTASSIQUE



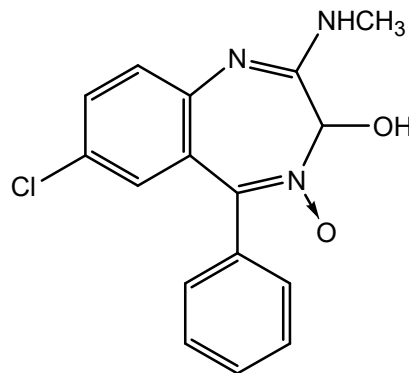
OXAZEPAM



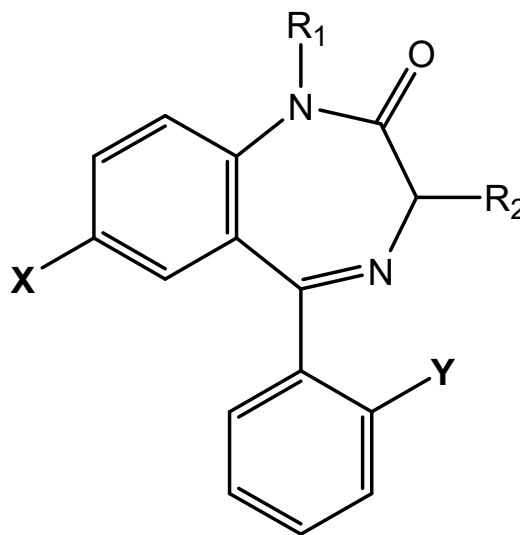
CHLORAZEPATE DIPOTASSIQUE

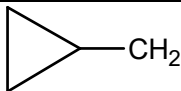
Dérivé non carbonylé en 2

- CHLORDIAZEPOXIDE : LIBRIUM*
- + LIMBITROL*,
LIBRAX*



Dérivés carbonylés en 2

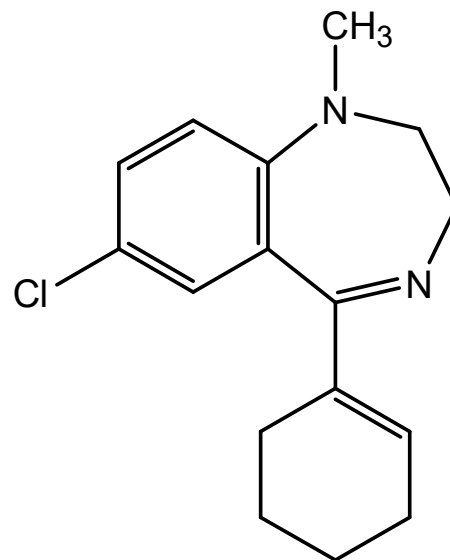


X	Y	R ₁	R ₂	
Cl	H	CH ₃	H	DIAZEPAM : VALIUM * cp gttes inj Anxiloitique, anticonvulsivant.
Cl	H	 -CH ₂	H	PRAZEPAM : LYSANXIA * cp Anxiloitique
Cl	H	CH ₃	OH	TEMAZEPAM : LEVANXOL * cp Anxiloitique
Cl	H	H	H	NORDAZEPAM: NORDAZ * cp Anxiloitique
Cl	H	H	OH	OXAZEPAM : SERESTA * cp Anxiloitique
Cl	Cl	H	OH	LORAZEPAM: TEMESTA * cp Anxiloitique
Cl	H	H	COOK	CHLORAZEPATE DI K : TRANXENE * cp, inj. Anxiloitique
NO ₂	H	H	H	NITRAZEPAM: MOGADON * cp Hypnotique.
H	Cl	H	H	CLONAZEPAM: KLONOPIN *cp Anticonvulsivant, antiépileptique.
NO ₂	F	CH ₃	H	FLUNITRAZEPAM : HYPNOSEDON * Hypnotique.

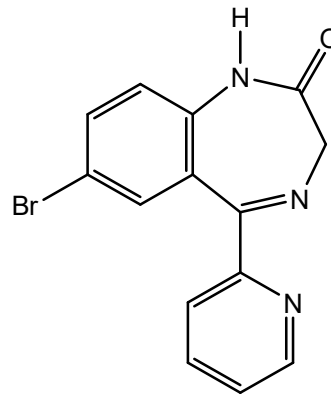
Dérivés isostères obtenus par introduction

- D'un cycle isostère à la place du cycle benzénique principal.
- D'un cycle supplémentaire : triazolo ou imidazolo.
- Déplacement des azotes

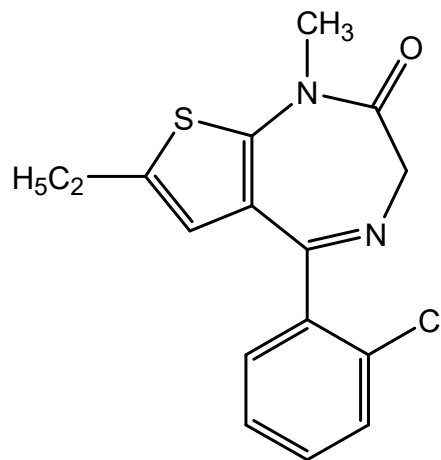
- TETRAZEPAM : MYOLASTAN* cp,
- Utilisé comme myorelaxant.



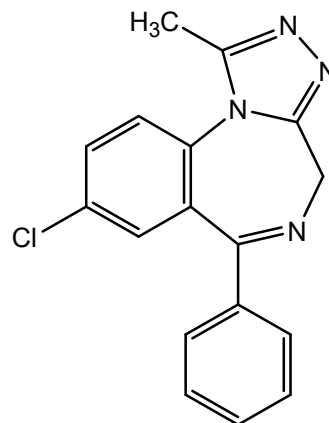
➤ BROMAZEPAM : LEXOMIL* cp, anxiolytique pur



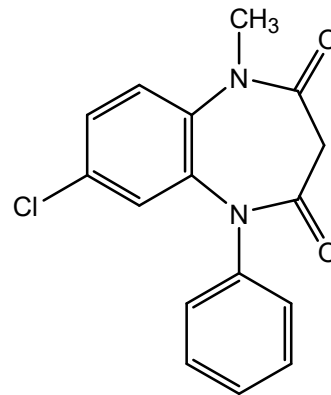
➤ CLOTIAZEPAM : VERATRAN* cp, anxiolytique



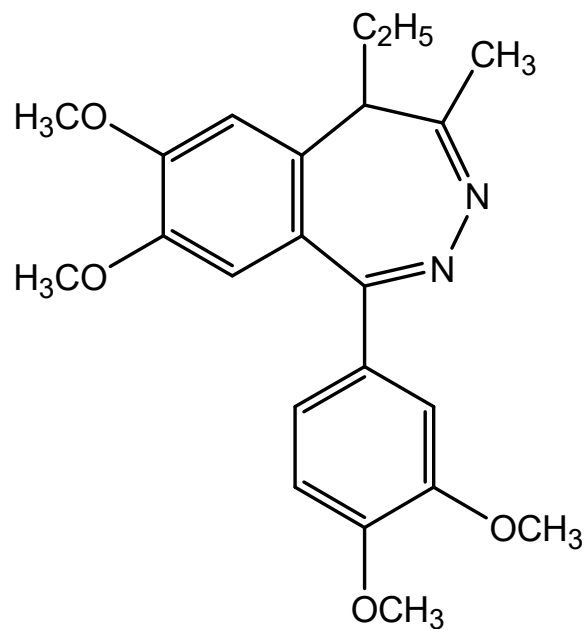
- ALPRAZOLAM : XANAX*
- anxiolytique pur



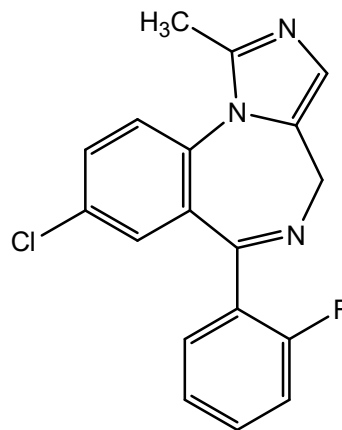
- CLOBAZAM : URBANYL*
- Anxiolytique.



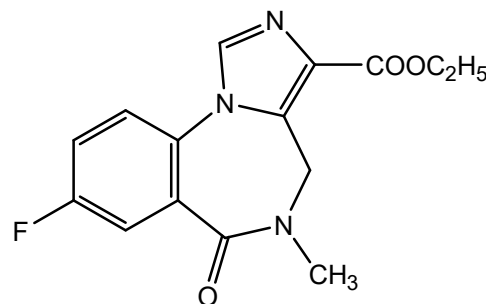
- TOFIZOPAM : SERIEL*
- Anxiolytique.



- MIDAZOLAM : HYPNOVEL*
- Imidazobenzodiazépine, hypnotique utilisé en anesthésie générale.

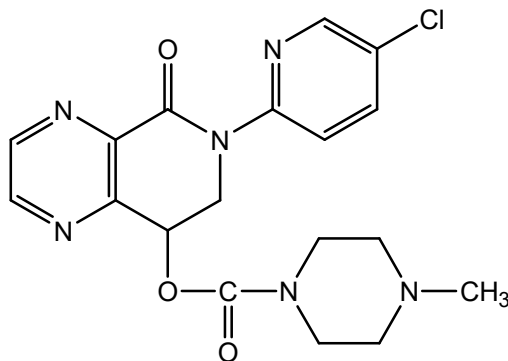


- FLUMAZENIL : ANEXATE*
- antagoniste compétitif des benzodiazépines, utilisé dans les intoxications aux benzodiazépines

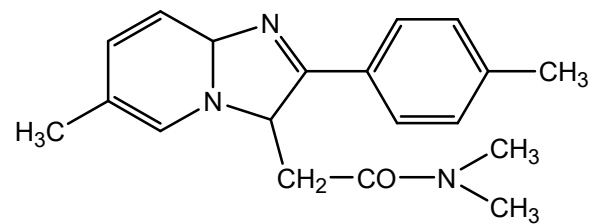


LES DERIVES RECENTS

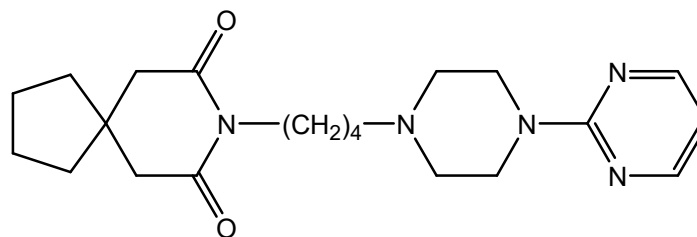
- ZOPICLONE : IMOVANE* Cp à 7,5 mg.

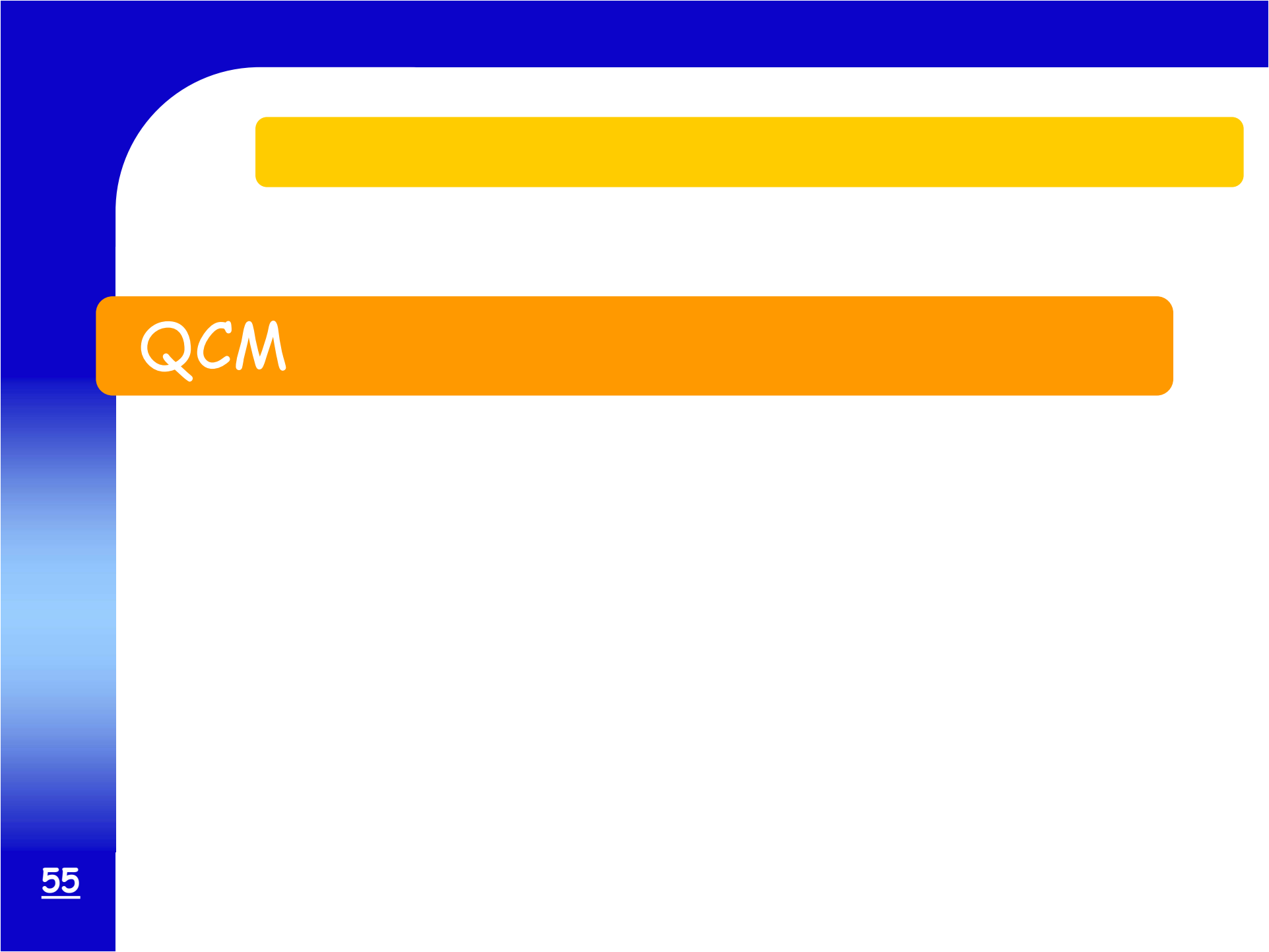


➤ ZOLPIDEM : STILNOX* cp à 10 mg



➤ BUSPIRONE : BUSPAR* cp à 10 mg.





QCM

Les carbamates

- Inhibiteurs enzymatiques
- Induisent l'accoutumance
- Largement utilisés
- Antiépileptiques

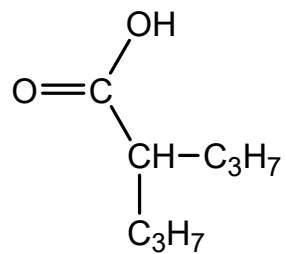
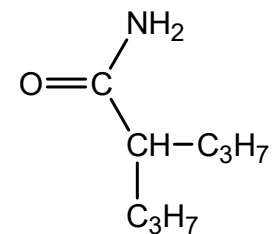
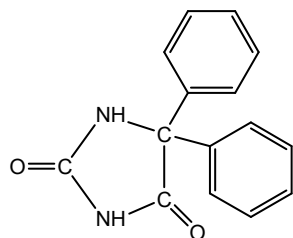
Les hydantoïnes

- Condensation de l'urée et l'acide malonique
- Condensation de l'urée et l'acide glycolique
- Antiépileptiques
- Tératogènes

Antiépileptiques

- Phénytoïne
- Gabapentine
- Sulpiride
- Lamotrigine

Valproate

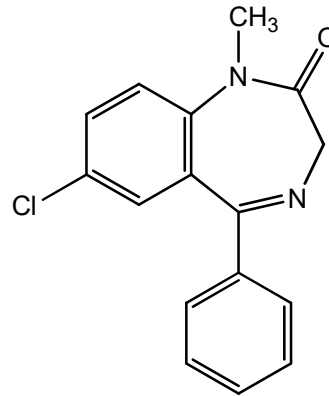


Les barbituriques

- Vigabatrin
- Thiobarbital
- Lamotrigine
- Carbamazepine

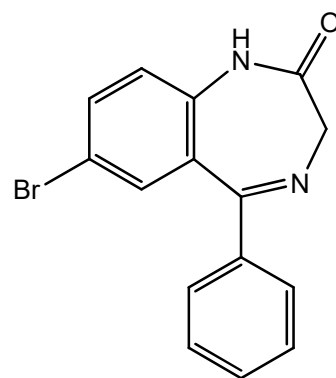
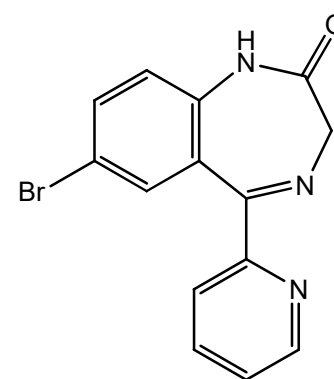
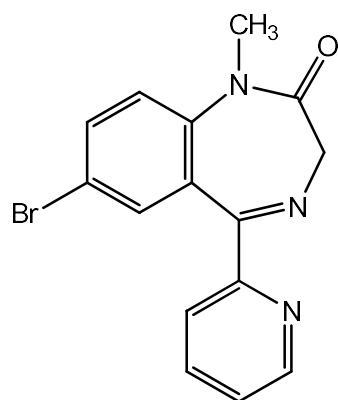
Les BZD

- Dérivent de l'urée
- Dérivent de l'aniline
- Anxiolytiques
- Certains sont amnésiants



- Chlordiazepoxide
- Diazepam
- Bromazepam
- Tetrazepam

Bromazepam



Bromazepam

- Hypnotique
- Anxiolytique pur
- Dérivé de l'aniline
- Dérivé nitré

Flumazenil

- Antidote des BZD
- Anxiolytique
- Antiépileptique
- Tranquilisant